

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Cozaar 12,5 mg filmsko obložene tablete

Cozaar 50 mg filmsko obložene tablete

Cozaar 100 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena Cozaar 12,5 mg tableta vsebuje 12,5 mg kalijevega losartanata.

Ena Cozaar 50 mg tableta vsebuje 50 mg kalijevega losartanata.

Ena Cozaar 100 mg tableta vsebuje 100 mg kalijevega losartanata.

Ena Cozaar 12,5 mg tableta vsebuje 25,25 mg laktoze monohidrata.

Ena Cozaar 50 mg tableta vsebuje 25,5 mg laktoze monohidrata.

Ena Cozaar 100 mg tableta vsebuje 51,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Cozaar 12,5 mg tablete

Modre, ovalne filmsko obložene tablete, z oznako 11 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Cozaar 50 mg tablete

Bele, ovalne filmsko obložene tablete z oznako 952 na eni strani in z razdelilno zarezo na drugi strani.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

Cozaar 100 mg tablete

Bele, filmsko obložene tablete v obliki kapljice, z oznako 960 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih ter otrocih in mladostnikih, starih 6 – 18 let.
- Zdravljenje bolezni ledvic pri odraslih bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo  $\geq 0,5$  g/dan kot del antihipertenzivnega zdravljenja (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).
- Zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja pri odraslih bolnikih, kadar zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) ne velja za primerno zaradi inkompatibilnosti, *posebno kašlja*, ali kontraindikacije. Bolnikom s srčnim popuščanjem, katerih stanje je stabilno ob jemanju zaviralca ACE, zdravila ne smemo zamenjati z losartanom. Bolniki morajo imeti iztisno frakcijo levega prekata  $\leq 40$  % in morajo biti klinično stabilni ter na utečeni terapiji kroničnega srčnega popuščanja.
- Zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri odraslih hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem (glejte poglavje 5.1 Študija LIFE, Rasa).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

#### Hipertenzija

Za večino bolnikov je običajni začetni in vzdrževalni odmerek 50 mg enkrat na dan. Največji antihipertenzivni učinek dosežemo 3-6 tednov po začetku zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih lahko dodatno korist dosežemo s povečanjem odmerka na 100 mg enkrat na dan (zjutraj).

Losartan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, še posebej z diuretiki (npr. hidroklorotiazidom) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

#### Bolniki s hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo $\geq 0,5$ g/dan

Običajni začetni odmerek je 50 mg enkrat na dan. Glede na odziv krvnega tlaka lahko po enem mesecu zdravljenja ali kasneje odmerek povečamo na 100 mg enkrat na dan. Losartan se lahko jemlje skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (npr. diuretiki, zaviralci kalcijevih kanalčkov, alfa ali beta zaviralci ter antihipertenzivi z delovanjem na centralni živčni sistem) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1) pa tudi z insulinom in drugimi običajnimi antidiabetičnimi zdravili (npr. sulfonilsečnine, glitazoni in zaviralci glukozidaze).

#### Srčno popuščanje

Običajni začetni odmerek losartana pri bolnikih s srčnim popuščanjem je 12,5 mg enkrat na dan. Odmerek je običajno treba titrirati tedensko (to je 12,5 mg na dan, 25 mg na dan, 50 mg na dan, 100 mg na dan, do največjega odmerka 150 mg enkrat na dan) glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša.

#### Zmanjšanje tveganja za možgansko kap pri hipertenzivnih bolnikih s hipertrofijo levega prekata, potrjeno z EKG-jem

Običajni začetni odmerek je 50 mg losartana enkrat na dan. Glede na odziv krvnega tlaka je treba dodati majhen odmerek hidroklorotiazida in/ali odmerek losartana povečati na 100 mg enkrat na dan.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### Uporaba pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom

Pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom (npr. tistih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov) je treba razmisliti o začetnem odmerku 25 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

##### Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi

Pri bolnikih z ledvično okvaro in bolnikih na hemodializi začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

##### Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, je treba razmisliti o manjšem odmerku. Terapevtskih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter nimamo. Zato je uporaba losartana pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

##### 6 mesecev - mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih 6 mesecev in več in mlajših od 6 let, nista bili dokazani. Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov, opisanih v poglavjih 5.1 in 5.2, priporočil o odmerjanju ne moremo podati.

#### Od 6 let do 18 let

Za bolnike, ki tablete lahko pogoltnejo in so težki 20 – 50 kg, je priporočeni odmerek 25 mg enkrat na dan. (V izjemnih primerih se odmerek lahko poveča do največ 50 mg enkrat na dan). Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka.

Pri bolnikih > 50 kg je običajni odmerek 50 mg enkrat na dan. V izjemnih primerih se odmerek lahko prilagodi do največ 100 mg enkrat na dan. Odmerki nad 1,4 mg/kg (ali nad 100 mg) na dan pri pediatričnih bolnikih niso bili preizkušani.

Uporabe losartana ne priporočamo pri otrocih, mlajših od 6 let, ker je razpoložljivih podatkov za to starostno skupino malo.

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte tudi poglavje 4.4).

Losartana ne priporočamo tudi za uporabo pri otrocih z jetrno okvaro (glejte tudi poglavje 4.4).

#### *Uporaba pri starejših bolnikih*

Za bolnike, starejše od 75 let, je treba razmisliti o začetku zdravljenja s 25 mg odmerkom, vendar pa prilagoditev odmerjanja pri starejših običajno ni potrebna.

#### Način uporabe

Tablete z losartanom je treba pogoltniti cele s kozarcem vode.

Tablete z losartanom se lahko zaužije s hrano ali brez.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavjih 4.4 in 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter.
- Sočasna uporaba losartana in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivost

*Angioedem.* Bolnike, ki so kdaj imeli angioedem (otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika), je treba pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

#### Hipotenzija in elektrolitsko/tekočinsko neravnovesje

Simptomatska hipotenzija, posebej po prvem odmerku in po povečanju odmerka, se lahko pojavi pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija zaradi zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, diete z omejitvijo količine soli v hrani, driske ali bruhanja.

Pred začetkom zdravljenja z losartanom je treba ta stanja pozdraviti ali pa uporabiti manjši začetni odmerek (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za otroke, stare 6 do 18 let.

#### Elektrolitsko neravnovesje

Pri bolnikih z okvaro ledvic, s sladkorno boleznijo ali brez nje, so pogosta elektrolitska neravnovesja, ki jih je treba urediti. V klinični študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo je bila pojavnost hiperkaliemije večja v skupini, ki je prejela losartan, kot v skupini, ki je prejela placebo

(glejte poglavje 4.8). Zato je treba pozorno spremljati plazemske koncentracije kalija ter kreatininski očistek, še posebej pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kreatininskim očistkom 30-50 ml/min.

Sočasne uporabe diuretikov, ki varčujejo kalij, kalijeveh dodatkov, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko zvišajo vrednosti kalija v serumu (npr. izdelki, ki vsebujejo trimetoprim), ter losartana ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

#### Jetrna okvara

Glede na farmakokinetične podatke, ki kažejo pomembno zvišanje plazemskih koncentracij losartana pri bolnikih s cirozo, je treba pri bolnikih, ki so kdaj imeli okvaro jeter, razmisliti o manjšem odmerku. Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni. Zato se losartan ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

#### Ledvična okvara

Kot o posledici inhibicije sistema renin-angiotenzin so poročali o spremembah ledvične funkcije, vključno z ledvično odpovedjo (še posebej pri bolnikih, katerih ledvična funkcija je odvisna od sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kot je pri bolnikih s hudo srčno insuficienco ali že obstoječo ledvično disfunkcijo). Tako kot pri drugih zdravilih, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, so poročali o zvišanju sečnine v krvi in zvišanju kreatinina v serumu pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice. Te spremembe ledvične funkcije so po ukinitvi zdravljenja lahko reverzibilne. Losartan je treba pri bolnikih z obojestranskim zoženjem ledvične arterije ali zoženjem arterije ene same delujoče ledvice previdno uporabljati.

#### *Uporaba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic*

Losartana ne priporočamo za uporabo pri otrocih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ker ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z losartanom je treba redno kontrolirati delovanje ledvic, ker se lahko poslabša. To velja še posebej takrat, ko se losartan daje ob prisotnosti drugih stanj, ki lahko okvarijo ledvice (zvišana telesna temperatura, dehidracija).

Pokazalo se je, da sočasna uporaba losartana in zaviralcev ACE okvari ledvice. Zato sočasne uporabe ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

#### Presaditev ledvice

Izkušenj pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni.

#### Primarni hiperaldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se na zdravljenje z antihipertenzivi, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin, večinoma ne odzovejo. Zato uporabe losartana ne priporočamo.

#### Koronarna srčna bolezen in možganskožilna bolezen

Tako kot pri drugih antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično srčnožilno in možganskožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

#### Srčno popuščanje

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z okvaro ledvic ali brez obstaja, tako kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin, tveganje za hudo arterijsko hipotenzijo in (pogosto akutno) ledvično okvaro.

Izkušenj z zdravljenjem z losartanom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sočasno hudo okvaro ledvic, pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred IV) ter bolnikih s srčnim popuščanjem in simptomatsko življenjsko nevarno srčno aritmijo ni dovolj. Zato je treba losartan pri teh skupinah bolnikov previdno uporabljati. Kombinacijo losartana in beta zaviralca je treba previdno uporabljati (glejte poglavje 5.1).

#### Zožanje aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost indicirana pri bolnikih, ki imajo zožitev aortne ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Nosečnost

Zdravljenja z losartanom se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z losartanom nujno. Ko se ugotovi nosečnost, je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Druga opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot so opazili pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze, so tudi losartan in drugi antagonisti angiotenzina pri črncih očitno manj učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka kot pri drugih rasah, verjetno zaradi večje pojavnosti nizkih vrednosti renina pri črnski populaciji hipertonikov.

#### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojno zaviranje sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Drugi antihipertenzivi lahko povečajo hipotenzivni učinek losartana. Sočasna uporaba drugih učinkovin, ki imajo za neželeni učinek lahko hipotenzijo (kot so triciklični antidepresivi, antipsihotiki, baklofen in amifostin), lahko poveča tveganje za hipotenzijo.

Losartan presnavlja predvsem citokrom P450 (CYP) 2C9 v aktivni karboksikislinski presnovek. V kliničnem preiskovanju so ugotovili, da flukonazol (zaviralec CYP2C9) zmanjšuje izpostavljenost aktivnemu presnovku za približno 50 %. Ugotovili so, da je pri sočasnem zdravljenju z losartanom in rifampicinom (induktor presnovnih encimov) plazemska koncentracija aktivnega presnovka manjša za 40 %. Klinični pomen tega učinka ni znan. Pri sočasnem zdravljenju s fluvastatinom (šibek zaviralec CYP2C9) niso ugotovili nobenih razlik v izpostavljenosti.

Kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo angiotenzin II ali njegove učinke, lahko sočasna uporaba drugih zdravil, ki zadržujejo kalij (npr. diuretikov, ki varčujejo kalij: amilorida, triamterena, spironolaktona) ali

lahko povečajo količino kalija (npr. heparin, izdelki, ki vsebujejo trimetoprim), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, povzroči zvišanje vrednosti kalija v serumu. Sočasna uporaba ni priporočljiva.

O reverzibilnih zvišanih koncentracij litija v serumu in toksičnosti so poročali pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE. O zelo redkih primerih so poročali tudi pri antagonistih angiotenzina II. Sočasne uporabe litija in losartana se je treba lotiti previdno. Če se ta kombinacija izkaže za nujno, med sočasno uporabo priporočamo spremljanje vrednosti litija v serumu.

Če se antagonisti angiotenzina II uporabljajo sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR-i) (t.j. s selektivnimi zaviralci COX-2, z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih in z neselektivnimi NSAR-i), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II ali diuretikov in NSAR-ov lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, ter poveča količino kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z že obstoječim slabim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o kontroli delovanja ledvic takoj po začetku zdravljenja in občasno tekom zdravljenja.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezano z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Uporaba losartana v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba losartana je kontraindicirana v 2. in 3. trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II (AIIA-jev) iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z AIIA-jem nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z losartanom takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z AIIA-jem v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnijo, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte tudi poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti losartanu od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so prejemale losartan, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

## Dojenje

Ker ni podatkov o uporabi losartana med dojenjem, njegove uporabe med dojenjem ne priporočamo. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da se pri antihipertenzivnem zdravljenju občasno lahko pojavi omotica ali dremavost, še posebej na začetku zdravljenja ali pri povečanju odmerka.

## 4.8 Neželeni učinki

Losartan so ocenjevali v naslednjih kliničnih študijah:

- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 3.000 odraslih bolnikih, starih 18 let in več, z esencialno hipertenzijo;
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikih, starih 6 do 16 let;
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 9.000 hipertenzivnih bolnikih, starih 55 do 80 let, s hipertrofijo levega prekata (glejte študijo LIFE v poglavju 5.1);
- v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri > 7.700 odraslih bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (glejte študije ELITE I, ELITE II in HEAAL v poglavju 5.1);
- v kontroliranem kliničnem preskušanju pri > 1.500 bolnikih, starih 31 let in več, s sladkorno boleznijo tipa 2 in proteinurijo (glejte študijo RENAAL v poglavju 5.1).

V teh kliničnih preskušanjih je bil najpogostejši neželeni učinek omotica.

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je označena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

### **Preglednica 1. Pogostnost neželenih učinkov, ugotovljena v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila**

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na indikacijo				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata	Kronično srčno popuščanje	Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>					
anemija			pogosti		neznana pogostnost
trombocitopenija					neznana pogostnost
<b>Bolezni imunskega sistema</b>					
preobčutljivostne reakcije, anafilaktične reakcije, angioedem* in vaskulitis**					redki
<b>Psihiatrične motnje</b>					
depresija					neznana pogostnost
<b>Bolezni živčevja</b>					

Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na indikacijo				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata	Kronično srčno popuščanje	Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic	
					Izkušnje z zdravilom v obdobju trženja
omotica	pogosti	pogosti	pogosti	pogosti	
zaspanost	občasni				
glavobol	občasni		občasni		
motnje spanja	občasni				
parestezija			redki		
migrena					neznana pogostnost
disgevizija					neznana pogostnost
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>					
vertoglavica	pogosti	pogosti			
tinitus					neznana pogostnost
<b>Srčne bolezni</b>					
palpitacije	občasni				
angina pectoris	občasni				
sinkopa			redki		
atrijska fibrilacija			redki		
možganskožilni dogodek			redki		
<b>Žilne bolezni</b>					
(ortostatska) hipotenzija (vključno z ortostatskimi učinki, odvisnimi od odmerka) <sup>  </sup>	občasni		pogosti	pogosti	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>					
dispneja			občasni		
kašelj			občasni		neznana pogostnost
<b>Bolezni prebavil</b>					
bolečina v trebuhu	občasni				
zaprtje	občasni				
diareja			občasni		neznana pogostnost
navzea			občasni		
bruhanje			občasni		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>					
pankreatitis					neznana pogostnost
hepatitis					redki
nenormalno delovanje jeter					neznana pogostnost
<b>Bolezni kože in podkožja</b>					
urtikarija			občasni		neznana pogostnost
srbenje			občasni		neznana pogostnost
izpuščaj	občasni		občasni		neznana pogostnost
fotosenzitivnost					neznana pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>					
mialgija					neznana pogostnost
artralgija					neznana pogostnost
rabdomioliza					neznana pogostnost



Neželeni učinek	Pogostnost neželenega učinka glede na indikacijo				Ostalo
	Hipertenzija	Hipertenzivni bolniki s hipertrofijo levega prekata	Kronično srčno popuščanje	Hipertenzija in sladkorna bolezen tipa 2 z boleznijo ledvic	Izkušnje z zdravilom v obdobju trženja
<b>Bolezni sečil</b>					
ledvična okvara			pogosti		
ledvična odpoved			pogosti		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>					
erektilna disfunkcija / impotenca					neznana pogostnost
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>					
astenija	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
utrujenost	občasni	pogosti	občasni	pogosti	
edem	občasni				
splošno slabo počutje					neznana pogostnost
<b>Preiskave</b>					
hiperkaliemija	pogosti		občasni <sup>†</sup>	pogosti <sup>‡</sup>	
zvišane vrednosti alaninaminotransferaze (ALT) <sup>§</sup>	redki				
zvišane vrednosti sečnine v krvi, kreatinina v serumu in kalija v serumu			pogosti		
hiponatriemija					neznana pogostnost
hipoglikemija				pogosti	

\*Vključno z otekanjem grla, glotisa, obraza, ustnic, žrela in/ali jezika (zaradi česar se zožijo dihalne poti); pri nekaterih od teh bolnikov so v preteklosti poročali o angioedemu v povezavi z jemanjem drugih zdravil, vključno z zaviralci ACE.

\*\*Vključno s Henoch-Schoenleinovo purpuro.

‡Posebej pri bolnikih z zmanjšanim intravaskularnim volumnom, npr. bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali bolnikih, ki se zdravijo z velikimi odmerki diuretikov.

†Pogosto pri bolnikih, ki so namesto 50 mg jemali 150 mg losartana.

‡V klinični študiji, izvedeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in nefropatijo, se je hiperkaliemija > 5,5 mmol/l pojavila pri 9,9 % bolnikov, zdravljenih s tabletami z losartanom, ter pri 3,4 % bolnikov, ki so prejemali placebo.

§So se običajno popravili po prekinitvi zdravljenja.

Naslednji dodatni neželeni učinki so se pojavili pogosteje pri bolnikih, ki so prejemali losartan, kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (neznana pogostnost): bolečina v hrbtu, okužba urinarnega trakta in gripi podobni simptomi.

#### *Bolezni sečil:*

Kot o posledici zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron so pri bolnikih s tveganjem poročali o spremembah ledvične funkcije, vključno z ledvično odpovedjo. Te spremembe ledvične funkcije so po prekinitvi zdravljenja lahko reverzibilne (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija

Kaže, da je profil neželenih učinkov za pediatrične bolnike podoben tistemu za odrasle bolnike. Podatkov za pediatrične bolnike je malo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### *Simptomi zastrupitve*

Na voljo je malo podatkov glede prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Najverjetneje bi se preveliko odmerjanje izražalo v hipotenziji in tahikardiji. Zaradi parasimpatične (vagalne) stimulacije se lahko pojavi bradikardija.

##### *Zdravljenje zastrupitve*

Če se pojavi simptomatska hipotenzija, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Ukrepi so odvisni od časa zaužitja zdravila ter vrste in jakosti simptomov. Prednost je treba dati stabilizaciji kardiovaskularnega sistema. Po peroralnem zaužitju je indicirana uporaba zadostnega odmerka aktivnega oglja. Potem je potrebno pozorno spremljanje vitalnih parametrov. Vitalne parametre je treba po potrebi zdraviti.

Niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka ni možno odstraniti s hemodializo.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA01

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Losartan je sintetični peroralni antagonist angiotenzina II (tipa AT<sub>1</sub>). Angiotenzin II, močan vazokonstriktor, je primarni aktivni hormon sistema renin/angiotenzin in pomemben faktor v patofiziologiji hipertenzije. Angiotenzin II se veže na AT<sub>1</sub> receptorje, ki se nahajajo v mnogih tkivih (npr. gladkih mišicah žil, nadledvični žlezi, ledvicah in srcu), in sproži več pomembnih bioloških učinkov, vključno z vazokonstrikcijo in s sproščanjem aldosterona. Angiotenzin II pospešuje tudi proliferacijo celic gladkih mišic.

Losartan selektivno blokira AT<sub>1</sub> receptor. *In vitro* in *in vivo* losartan in njegov farmakološko aktivni karboksikislinski presnovek E-3174 blokirata vse fiziološko pomembne učinke angiotenzina II, ne glede na njegov izvor ali sintezno pot.

Losartan nima agonističnega učinka niti ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo. Nadalje, losartan ne zavira ACE (kininaze II), encima, ki razgrajuje bradikinin. Posledično ne potencira z bradikininom povezanih neželenih učinkov.

Med jemanjem losartana odsotnost negativne povratne zveze angiotenzina II na izločanje renina povzroči povečano aktivnost renina v plazmi. Povečana aktivnost renina v plazmi povzroči zvečanje koncentracije angiotenzina II v plazmi. Kljub temu povečanju pa se ohranjata antihipertenzivna aktivnost in zmanjševanje koncentracije aldosterona v plazmi, kar kaže na učinkovito blokado receptorjev za angiotenzin II. Po prekinitvi zdravljenja z losartanom so aktivnost renina v plazmi in vrednosti angiotenzina II v treh dneh padle na začetne vrednosti.

Oba, losartan in njegov osnovni aktivni presnovek, imata precej večjo afiniteto za AT<sub>1</sub> receptor kot za AT<sub>2</sub> receptor. Aktivni presnovek je 10- do 40-krat bolj aktiven kot losartan (v isti količini).

## Študije hipertenzije

V kontroliranih kliničnih študijah se je pri enkrat dnevnem jemanju losartana pri bolnikih z blago do zmerno esencialno hipertenzijo statistično pomembno znižal sistolični in diastolični krvni tlak. Meritve krvnega tlaka 24 ur po odmerku so v primerjavi z meritvami 5 - 6 ur po odmerku pokazale 24-urno znižanje krvnega tlaka; ohranjen je bil naravni vsakodnevni ritem. Znižanje krvnega tlaka ob koncu odmernega intervala je znašalo približno 70-80 % učinka, ki so ga opazili 5-6 ur po odmerku.

Prekinitev jemanja losartana pri bolnikih s hipertenzijo ni povzročila nenadnega povratnega dviga krvnega tlaka. Kljub znatnemu znižanju krvnega tlaka losartan ni imel nobenega klinično pomembnega vpliva na frekvenco srca.

Losartan je enako učinkovit pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo moškega in ženskega spola, tako mlajših (mlajših od 65 let) kot starejših.

### Študija LIFE

Študija LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension* - Zdravljenje z losartanom za zmanjšanje končnih opazovanih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo) je bila randomizirana, trojno slepa, z učinkovino nadzorovana študija. Vključevala je 9.193 hipertenzivnih bolnikov, starih od 55 do 80 let, z z EKG-jem potrjeno hipertrofijo levega prekata. Bolnike so randomizirali tako, da so enkrat na dan dobivali 50 mg losartana ali 50 mg atenolola. Če ciljnega krvnega tlaka ( $< 140/90$  mmHg) niso dosegli, so najprej dodali hidroklorotiazid (12,5 mg), potem pa so, če je bilo potrebno, povečali odmerek losartana ali atenolola na 100 mg enkrat na dan. Za doseg ciljnega krvnega tlaka so, če je bilo potrebno, dodali še druge antihipertenzive, razen zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali beta zaviralcev.

Spremljanje je povprečno trajalo 4,8 let.

Primarni opazovani dogodek sta predstavljali srčno-žilna obolevnost in smrtnost, merjeni z zmanjšanjem kombinirane pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnih zapletov, možganske kapi in miokardnega infarkta. Krvni tlak se je v obeh skupinah pomembno znižal na podobno raven. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek zmanjšalo za 13,0 % ( $p = 0,021$ ; 95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,77-0,98). To so prisodili predvsem zmanjšanju pojavnosti možganske kapi. Zdravljenje z losartanom je v primerjavi z atenololom zmanjšalo tveganje za možgansko kap za 25 % ( $p=0,001$ ; 95-odstotni IZ 0,63-0,89). Deleži smrti zaradi srčno-žilnih vzrokov in miokardnega infarkta med obema skupinama niso bili pomembno različni.

### *Rasa*

V študiji LIFE so imeli bolniki črne rase, zdravljeni z losartanom, večje tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek, t.j. srčno-žilni dogodek (npr. srčni infarkt, smrt zaradi srčno-žilnega vzroka) in še posebej možgansko kap, kot pa bolniki črne rase, zdravljeni z atenololom. Zato rezultati glede srčno-žilne obolevnosti/smrtnosti iz študije LIFE za losartan v primerjavi z atenololom ne veljajo za bolnike črne rase s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata.

### Študija RENAAL

Študija RENAAL (*Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan* - Zmanjšanje števila opazovanih dogodkov z antagonistom angiotenzina II losartanom pri od insulina neodvisni sladkorni boleznih) je bila kontrolirana klinična študija. Potekala je po vsem svetu in zajela 1.513 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 s proteinurijo, s hipertenzijo ali brez nje. 751 bolnikov se je zdravilo z losartanom.

Namen študije je bil poleg koristi za znižanje krvnega tlaka pokazati še zaščitni učinek kalijevega losartanata na ledvice.

Bolnike s proteinurijo in vrednostjo kreatinina v serumu 1,3–3,0 mg/dl so randomizirali tako, da so dobivali losartan 50 mg enkrat na dan (po potrebi so odmere titrirali, da so dosegli odziv krvnega tlaka) ali placebo; poleg tega so bolniki iz obeh skupin dobivali običajna antihipertenzivna zdravila razen zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II.

Raziskovalci so dobili navodila, naj odmerek preiskovanega zdravila titrirajo do 100 mg enkrat na dan, če je potrebno. Na podlagi tega je 72 % bolnikov večino časa dobivalo odmerek 100 mg enkrat na dan. Bolniki iz obeh skupin so po potrebi lahko dobivali še druga antihipertenzivna zdravila (diuretike, zaviralce kalcijevih kanalčkov, zaviralce alfa in beta receptorjev ter antihipertenzive z delovanjem na centralni živčni sistem). Bolnike so spremljali do 4,6 let (povprečno 3,4 leta). Primarni opazovani dogodek v študiji je bil sestavljeni opazovani dogodek podvojitve kreatinina v serumu, končne ledvične odpovedi (potreba po dializi ali presaditvi) ali smrti.

Rezultati so pokazali, da je bilo pri zdravljenju z losartanom (327 dogodkov) v primerjavi s placebom (359 dogodkov) tveganje za primarni sestavljeni opazovani dogodek (v številu bolnikov, ki so doživeli primarni sestavljeni opazovani dogodek) manjše za 16,1 % ( $p = 0,022$ ). V skupini, ki se je zdravila z losartanom, se je pomembno zmanjšalo tveganje za naslednje posamezne komponente primarnega opazovanega dogodka in njihove kombinacije: 25,3 % zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ( $p = 0,006$ ); 28,6 % zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ( $p = 0,002$ ), 19,9 % zmanjšanje tveganja za končno ledvično odpoved ali smrt ( $p = 0,009$ ), 21,0 % zmanjšanje tveganja za podvojitve kreatinina v serumu ali končno ledvično odpoved ( $p = 0,01$ ).

Celokupna smrtnost se med skupinama ni pomembno razlikovala.

V tej študiji so bolniki losartan na splošno dobro prenašali, na kar kaže podobno število prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov kot pri placebu.

### Študija HEAAL

Študija HEAAL (*Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan*) je bila nadzorovana klinična študija, izvedena po celem svetu pri 3.834 bolnikih, starih 18 do 98 let, s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), ki niso prenašali zdravljenja z zaviralci ACE. Bolniki so bili randomizirani tako, da so enkrat na dan prejeli 50 mg ali 150 mg losartana, poleg tega pa so lahko prejeli še druga običajna zdravila, razen zaviralcev ACE.

Bolnike so spremljali več kot 4 leta (mediana 4,7 let). Primarni opazovani dogodek študije je bil sestavljeni opazovani dogodek vseh smrti (ne glede na vzrok) ali hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja.

Rezultati so pokazali, da je zdravljenje s 150 mg losartana (828 dogodkov) v primerjavi s 50 mg losartana (889 dogodkov) vodilo v 10,1 % zmanjšanje tveganja ( $p=0,027$ ; 95-odstotni interval zaupanja 0,82-0,99) v številu bolnikov, pri katerih je prišlo do primarnega sestavljenega opazovanega dogodka. To so v glavnem pripisali zmanjšanju pojavnosti hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja. Zdravljenje s 150 mg losartana je zmanjšalo tveganje za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja za 13,5 % v primerjavi s 50 mg losartana ( $p=0,025$ ; 95-odstotni interval zaupanja 0,76-0,98). Delež vseh smrti (ne glede na vzrok) se v obeh skupinah ni pomembno razlikoval. Ledvična okvara, hipotenzija in hiperkaliemija so bile pogostejše v skupini, ki je prejela 150 mg, kot v skupini, ki je prejela 50 mg, vendar pa ti neželeni učinki niso vodili do pomembno več prekinitev zdravljenja v skupini, ki je prejela 150 mg.

### Študiji ELITE I in ELITE II

V študiji ELITE, ki je trajala 48 tednov in je vključevala 722 bolnikov s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV), niso opazili nobenih razlik v dolgoročni spremembi ledvične funkcije kot primarnem opazovanem dogodku med bolniki, ki so prejeli losartan, in bolniki, ki so prejeli kaptopril. Opažanje iz študije ELITE, da je losartan v primerjavi s kaptoprilom zmanjšal tveganje za smrt, v naslednji študiji ELITE II, ki je opisana v nadaljevanju, ni bilo potrjeno.

V študiji ELITE II so losartan 50 mg enkrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg, nato 50 mg enkrat na dan) primerjali s kaptoprilom 50 mg trikrat na dan (začetni odmerek 12,5 mg, povečan na 25 mg in nato 50 mg trikrat na dan). Primarni opazovani dogodek v tej prospektivni študiji je bila celokupna smrtnost.

V tej študiji so 3.152 bolnikov s srčnim popuščanjem (NYHA razred II-IV) spremljali skoraj dve leti (mediana 1,5 let) z namenom ugotoviti, ali je losartan v primerjavi s kaptoprilom boljši za zniževanje celokupne smrtnosti. Primarni opazovani dogodek ni pokazal nobene statistično pomembne razlike med losartanom in kaptoprilom v zmanjšanju celokupne smrtnosti.

V obeh z učinkovino nadzorovanih (ne s placebom nadzorovanih) kliničnih študijah pri bolnikih s srčnim popuščanjem so bolniki losartan bolje prenašali kot kaptopril, kar so določili na podlagi pomembno manjšega deleža prekinitev zdravljenja na račun neželenih učinkov in pomembno manjšo pojavnostjo kašlja.

Povečano smrtnost so opazili v majhni podskupini bolnikov iz študije ELITE II (22 % vseh bolnikov s srčnim popuščanjem), ki so na začetku jemali beta zaviralce.

#### Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo srčnožilne ali možganskožilne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali srčnožilnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

V študiji ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) so preučevali koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčnožilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčnožilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni neželeni učinki, ki so jih v študiji zanimali (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic), so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

#### Pediatrična populacija

##### Pediatrična hipertenzija

Antihipertenzivni učinek losartana so dokazali v klinični študiji, ki je zajela 177 hipertenzivnih pediatričnih bolnikov, starih 6 do 16 let, s telesno maso > 20 kg in hitrostjo glomerulne filtracije > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Bolniki, ki so tehtali > 20 kg do < 50 kg, so prejeli bodisi 2,5, 25 ali 50 mg losartana na dan, bolniki, ki so tehtali > 50 kg, pa so prejeli bodisi 5, 50 ali 100 mg losartana na dan. Po treh tednih se je pri uporabi losartana enkrat na dan krvni tlak v času, ko je učinek zdravila najmanjši, zmanjšal v skladu z odmerkom.

Na splošno so opazili odziv na odmerek. Razlika v odzivu na odmerek med skupinama z majhnim in srednjim odmerkom je bila zelo očitna (I. obdobje: -6,2 mmHg proti -11,65 mmHg) in je bila med skupinama s srednjim in velikim odmerkom (I. obdobje: -11,65 mmHg proti -12,21 mmHg) manjša. Najmanjša preizkušana odmerka, 2,5 mg in 5 mg, ki ustrezata povprečnima dnevniima odmerkoma 0,07 mg/kg, nista imela dosledne antihipertenzivne učinkovitosti.

Ti rezultati so bili potrjeni v II. obdobju študije, ko so po treh tednih bolnike randomizirali tako, da so nadaljevali zdravljenje z losartanom ali pa prejeli placebo. Razlika v povečanju krvnega tlaka v primerjavi s placebom je bila največja v skupini s srednjim odmerkom (6,70 mmHg srednji odmerek proti 5,38 mmHg večji odmerek). Povečanje diastoličnega krvnega tlaka tik pred naslednjim odmerkom je bilo enako pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z losartanom z najmanjšim odmerkom v obeh skupinah. To ponovno nakazuje, da najmanjši odmerek v obeh skupinah ni imel pomembnega antihipertenzivnega učinka.

Dolgoročni učinki losartana na rast, puberteto in splošen razvoj niso bili preučevani. Dolgoročna učinkovitost antihipertenzivnega zdravljenja z losartanom v otroštvu za zmanjšanje obolenosti in smrtnosti zaradi srčno-žilnih vzrokov prav tako ni bila dokazana.

Učinek losartana na proteinurijo so ovrednotili v 12-tedenski s placebom in z učinkovino (amlodipinom) nadzorovani klinični študiji pri hipertenzivnih (N=60) in normotenzivnih (N=246) otrocih s proteinurijo. Proteinurija je bila opredeljena z razmerjem beljakovine/kreatinin v urinu  $\geq 0,3$ . Hipertenzivne bolnike (stare 6 do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali losartan (n=30) ali amlodipin (n=30). Normotenzivne bolnike (stare 1 do 18 let) so randomizirali tako, da so dobivali losartan (n=122) ali placebo (n=124). Losartan so dajali v odmerkih od 0,7 mg/kg do 1,4 mg/kg (do največjega odmerka 100 mg na dan), amlodipin pa v odmerkih od 0,05 mg/kg do 0,2 mg/kg (do največjega odmerka 5 mg na dan).

V celoti je po 12 tednih zdravljenja prišlo pri bolnikih, ki so prejeli losartan, do statistično pomembnega zmanjšanja proteinurije, in sicer za 36 % glede na izhodiščno vrednost, v skupini, ki je prejela placebo/amlodipin pa do povečanja proteinurije za 1 % ( $p \leq 0,001$ ). Pri bolnikih s hipertenzijo, ki so prejeli losartan, se je proteinurija zmanjšala za 41,5 % (95-odstotni IZ -29,9; -51,1), v skupini, ki je prejela amlodipin pa povečala za 2,4 % (95-odstotni IZ -22,2; 14,1). Padec sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka je bil večji v skupini, ki je prejela losartan (-5,5/-3,8 mmHg) v primerjavi s skupino, ki je prejela amlodipin (-0,1/+0,8 mmHg). Pri normotenzivnih otrocih, ki so prejeli losartan, so opazili majhno znižanje krvnega tlaka (-3,7/-3,4 mmHg) v primerjavi s placebom. Med zmanjšanjem proteinurije in krvnim tlakom niso opazili nobene pomembne povezave, vendar pa je možno, da je bil padec krvnega tlaka deloma odgovoren za zmanjšanje proteinurije v skupini, zdravljeni z losartanom.

Dolgoročne učinke losartana pri otrocih s proteinurijo so preučevali do 3 leta v odprti podaljšani fazi za ocenitev varnosti iste študije, v kateri so bili k sodelovanju povabljeni vsi bolniki, ki so zaključili z 12-tedensko osnovno študijo. Skupno je v odprto podaljšano fazo študije za ocenitev varnosti vstopilo 268 bolnikov in bilo ponovno randomiziranih tako, da so prejeli losartan (N=134) ali enalapril (N=134), 109 bolnikov pa so spremljali še  $\geq 3$  leta (vnaprej določen čas zaključka pri  $\geq 100$  bolnikih, pri katerih so zaključili s 3-letnim spremljanjem v podaljšanem obdobju). Razpon odmerkov, ki je bil določen na podlagi odločitve preiskovalca, je bil od 0,30 do 4,42 mg/kg/dan losartana in 0,02 do 1,13 mg/kg/dan enalapрила. Največji dnevni odmerki 50 mg pri telesni masi  $< 50$  kg in 100 mg pri telesni masi  $> 50$  kg pri večini bolnikov tekom podaljšane faze študije niso bili preseženi.

Izidi podaljška študije glede varnosti kažejo, da so bolniki losartan dobro prenašali in da je uporaba losartana vodila do trajnega zmanjšanja proteinurije brez pomembne spremembe hitrosti glomerulne filtracije (GFR) tekom 3 let. Pri normotenzivnih bolnikih (n=205) je imel enalapril številčno večji učinek v primerjavi z losartanom na proteinurijo (-33,0 % (95 % IZ: -47,2; -15,0) oz. -16,6 % (95 % IZ: -34,9;

6,8)) in na GFR (9,4 (95 % IZ: 0,4;18,4) oz. -4,0 (95 % IZ: -13,1; 5,0) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pri hipertenzivnih bolnikih (n=49) je imel losartan številčno večji učinek na proteinurijo (-44,5 % (95 % IZ: -64,8; -12,4) oz. -39,5 % (95 % IZ: -62,5; -2,2)) in na GFR (18,9 (95 % IZ: 5,2; 32,5) oz. -13,4 (95 % IZ: -27,3; 0,6) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Odprto klinično preskušanje za ugotavljanje optimalnega odmerka so izvedli, da bi preučili varnost in učinkovitost losartana pri pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih od 6 mesecev do 6 let. 101 bolnika so randomizirali v eno od treh odprtih skupin z različnimi začetnimi odmerki losartana: z nizkim odmerkom 0,1 mg/kg/dan (N=33), s srednjim odmerkom 0,3 mg/kg/dan (N=34) ali z visokim odmerkom 0,7 mg/kg/dan (N=34). 27 od teh bolnikov je bilo dojenčkov, ki spadajo v skupino otrok, starih od 6 mesecev do 23 mesecev. Preskušano zdravilo so v 3., 6. in 9. tednu titrirali na naslednjo višino odmerka pri bolnikih, ki niso dosegli željenega krvnega tlaka in še niso prejeli maksimalnega odmerka (1,4 mg/kg/dan, ki ne presega 100 mg/dan) losartana.

Od 99 bolnikov, zdravljenih s preskušanim zdravilom, so 90 (90,9 %) bolnikov vključili v nadaljevalno študijo z nadaljnjimi pregledi na vsake 3 mesece. Povprečno zdravljenje je trajalo 264 dni.

Povprečno znižanje krvnega tlaka od začetne vrednosti je bilo podobno pri vseh zdravljenih skupinah (razlika v sistoličnem krvnem tlaku od začetka preskušanja do 3. tedna je znašala -7,3 mmHg v skupini, ki je prejela nizke odmerke, -7,6 mmHg v skupini, ki je prejela srednje odmerke in -6,7 mmHg v skupini, ki je prejela visoke odmerke; znižanje diastoličnega krvnega tlaka od začetka preskušanja do 3. tedna je znašalo -8,2 v skupini, ki je prejela nizke odmerke, -5,1 v skupini, ki je prejela srednje odmerke in -6,7 mmHg v skupini, ki je prejela visoke odmerke); statistično značilnega učinka odvisnosti odgovora od višine odmerka za sistolični in diastolični krvni tlak ni bilo.

Otroci s hipertenzijo, stari od 6 mesecev do 6 let, so losartan po 12 tednih zdravljenja, tudi pri odmerkih, visokih 1,4 mg/kg, na splošno dobro prenašali. Celoten varnostni profil med zdravljenimi skupinami je bil primerljiv.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se losartan dobro absorbira in je podvržen presnovi prvega prehoda, kjer nastajajo aktivni karboksikislinski presnovki in drugi neaktivni presnovki. Sistemska biološka uporabnost losartana je približno 33 %. Povprečna maksimalna koncentracija losartana oz. njegovega aktivnega presnovka je dosežena po 1 oz. 3-4 urah.

### Porazdelitev

Tako losartan kot njegov aktivni presnovek sta v  $\geq 99$  % vezana na plazemske proteine, predvsem na albumin. Volumen porazdelitve losartana je 34 litrov.

### Biotransformacija

Približno 14 % intravenskega ali peroralnega odmerka losartana se pretvori v njegov aktivni presnovek. Radioaktivnost plazme po peroralni in intravenski aplikaciji s <sup>14</sup>C označenega kalijevega losartanata pripisujemo predvsem losartanu in njegovemu aktivnemu presnovku. Minimalno pretvorbo losartana v njegov aktivni presnovek so opazili pri približno enem odstotku posameznikov v študijah.

Poleg aktivnega presnovka nastajajo tudi neaktivni presnovki.

## Izločanje

Plazemski očistek losartana je približno 600 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 50 ml/min. Ledvični očistek losartana je 74 ml/min, njegovega aktivnega presnovka pa 26 ml/min. Po peroralnem odmerku losartana se približno 4 % zaužitega odmerka izloči v urin nespremenjenega, približno 6 % zaužitega odmerka pa v obliki aktivnega presnovka. Farmakokinetiki losartana in njegovega aktivnega presnovka sta linearni za peroralne odmerke kalijevega losartanata do 200 mg.

Po peroralnem zaužitju plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka padajo poliekspONENTNO, pri čemer je končni razpolovni čas losartana približno 2 uri, njegovega aktivnega presnovka pa 6-9 ur. Pri enkrat dnevnem odmerjanju 100 mg se niti losartan niti njegov aktivni presnovek v plazmi ne kopičita pomembno.

K izločanju losartana in njegovih presnovkov prispevata tako izločanje z žolčem kot izločanje preko ledvic. Po peroralnem/intravenskem odmerku s <sup>14</sup>C označenega losartana pri človeku najdemo približno 35 % / 43 % radioaktivnosti v urinu, 58 % / 50 % pa v blatu.

## Značilnosti pri bolnikih

Plazemske koncentracije losartana in njegovega aktivnega presnovka pri starejših hipertonicih niso bistveno drugačne kot pri mladih hipertonicih.

Pri ženskah s hipertenzijo so bile koncentracije losartana v plazmi do dvakrat višje kot pri moških s hipertenzijo, količine aktivnega presnovka v plazmi pa se med moškimi in ženskami niso razlikovale.

Pri bolnikih z blago do zmerno alkoholno jetrno cirozo so bile plazemske koncentracije losartana oz. njegovega aktivnega presnovka po peroralni aplikaciji 5- oz. 1,7-krat višje od tistih pri mladih moških prostovoljcih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Plazemske koncentracije losartana se pri bolnikih s kreatininskim očistkom nad 10 ml/min ne razlikujejo. V primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo je pri bolnikih na hemodializi AUC losartana približno 2-krat večja. Plazemske koncentracije aktivnega presnovka se pri bolnikih z okvaro ledvic ali bolnikih na hemodializi ne razlikujejo.

S hemodializo ne moremo odstraniti niti losartana niti njegovega aktivnega presnovka.

## Farmakokinetika pri pediatričnih bolnikih

Farmakokinetiko losartana so preučevali pri 50 pediatričnih bolnikih s hipertenzijo, starih > 1 mesec do < 16 let, po enkrat dnevni peroralni uporabi približno 0,54 do 0,77 mg/kg losartana (povprečni odmerki).

Rezultati so pokazali, da se iz losartana tvori aktivni presnovek v vseh starostnih skupinah. Rezultati so pokazali, da so farmakokinetični parametri losartana po peroralni aplikaciji pri dojenčkih in malčkih, predšolskih otrocih, šoloobveznih otrocih in mladostnikih približno podobni. Farmakokinetični parametri presnovka so se med različnimi starostnimi skupinami bolj razlikovali. Pri primerjavi predšolskih otrok z mladostniki so te razlike postale statistično značilne. Izpostavljenost pri dojenčkih/malčkih je bila sorazmerno visoka.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne farmakologije, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih je uporaba losartana povzročila zmanjšanje eritrocitnih indeksov (števila eritrocitov, hemoglobina, hematokrita), povečanje količine N-sečnine v serumu in občasno zvišanje kreatinina v serumu, zmanjšanje



mase srca (brez histološke povezave) in spremembe v prebavilih (poškodbe, razjede, erozije in krvavitve mukozne membrane). Tako kot druge snovi, ki neposredno vplivajo na sistem renin-angiotenzin, ima tudi losartan neželene reakcije na pozni razvoj ploda, kar povzroči smrt ploda in malformacije.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
laktoza monohidrat  
predgelirani koruzni škrob  
magnezijev stearat (E572)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
hipromeloza (E464)

Cozaar 12,5 mg, 50 mg oz. 100 mg tablete vsebujejo kalij v naslednjih količinah: 1,06 mg (0,027 mEq), 4,24 mg (0,108 mEq) oz. 8,48 mg (0,216 mEq).

Cozaar 12,5 mg tablete vsebujejo tudi karnauba vosek (E903), titanov dioksid (E171) in indigotin (E132).

Cozaar 50 mg tablete vsebujejo tudi karnauba vosek (E903) in titanov dioksid (E171).

Cozaar 100 mg tablete vsebujejo tudi karnauba vosek (E903) in titanov dioksid (E171).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.  
HDPE platenke: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Cozaar 12,5 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v škatlah po 7, 14, 21, 28, 50, 98, 210 ali 500 tablet in enodmerna pakiranja po 28 tablet za bolnišnično uporabo. HDPE platenke po 100 tablet.

Cozaar 50 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v škatlah po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 280 ali 500 tablet in enodmerna pakiranja po 28, 56 in 98 tablet za bolnišnično uporabo. HDPE platenke po 100 ali 300 tablet.

Cozaar 100 mg - PVC/PE/PVDC pretisni omoti s prevleko iz aluminijaste folije v škatlah po 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ali 280 tablet in enodmerna pakiranja po 28, 56 in 98 tablet za bolnišnično uporabo. HDPE platenke po 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Šmartinska cesta 140  
1000 Ljubljana  
Slovenija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/95/00429/001-045

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 12. 1995  
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 12. 2009

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

21. 12. 2018